

Experimentelle Lungenfettembolie bei Leberverfettung
der Ratte

Manfred Schulz

1972
—

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

**Experimentelle Lungenfettembolie bei Leberverfettung
der Ratte**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg Universität Mainz

vorgelegt von
Manfred Schulz
aus Marburg/Lahn

Mainz, 1972

Dekan: Professor Dr.med. K.H. Bäßler
Referent: Professor Dr.med. F.K. Kößling
Korreferent: Professor Dr.med. H. Bredt

Tag der mündlichen
Prüfung: 9.11.1972



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst
Mainz/Heidesheim
Telefon (06132) 5711

Inhaltsübersicht

I Einleitung

II Begründung

III Material und Methodik

1 Versuchstiere

2 Untersuchungsgruppen und Versuchsablauf

3 Histologische Untersuchungsmethoden

4 Biochemische Untersuchungsmethoden

5 Statistische Untersuchungsmethoden

IV Ergebnisse

1 Leberverfettung

2 Fettembolie und Kläraktivitätskonzentration

V Diskussion

VI Zusammenfassung

VII Literatur

VIII Lebenslauf

I Einleitung:

Die pathogenetische Bedeutung der Fettleber für die Ausbildung einer Lungenfettembolie ist seit der Erstbeschreibung durch ZENKER (1862) immer wieder diskutiert worden (ALEXANDER-KATZ, 1924; GRÜNDAHL, 1911; HAMILTON, 1877; HOFFHEINZ, 1933; HILL, 1961; KENT, 1955; KILLIAN, 1931; KLOOS, 1964; Mac MAHON und WEISS, 1929; KÖSSLING und STELZIG, 1968; THALER, 1962 und VIRCHOW, 1886), jedoch selten Gegenstand experimenteller Arbeiten gewesen (HARTROFT und RIDOUT, 1951; OWENS und SOKAL, 1961; OWENS et al., 1962). Die vorliegenden Untersuchungen an Hand von Einzelfällen beziehungsweise grösseren Kollektiven verweisen auf eine Korrelation der Leberverfettung mit der Lungenembolie. Dabei ergeben sich teilweise Beziehungen zwischen dem Ausmass der Leberverfettung und der Häufigkeit der pulmonalen Fettembolie, teilweise Beziehungen der Lungenfettembolie zu bestimmten Krankheitsbildern wie zum Beispiel Diabetes mellitus, oder auch Beziehungen zur Tropfengrösse des in der Leber gespeicherten Fettes. Keine dieser Beobachtungen lässt eine eindeutige Aussage darüber zu, ob die Leber Quelle des embolisierten Fettes ist, oder ob die Leberverfettung und die Lungenfettembolie gemeinsame abhängige Veränderliche eines übergeordneten Prinzips sind.

Zur Klärung dieser Frage liegen unseres Wissens bisher lediglich die genannten experimentellen Befunde von HARTROFT und RIDOUT (1951), OWENS und SOKAL (1961) und OWENS et al. (1962) vor. HARTROFT und RIDOUT fütterten Ratten über einen Zeitraum von sechs bis

achtzehn Monaten mit einer cholinarmen Diät und erzeugten so bei den Tieren eine massive Leberverfettung mit Fettzysten. Durch spontane Wandrupturen kommunizierten diese Zysten mit Gallenwegen und Blutgefässen. Ausgetretene Fetttropfen konnten so im Gallenwegssystem und in stärkerer Masse im Blutgefäßsystem beobachtet werden. OWENS et al. (1962) erzeugten eine alimentäre Leberverfettung bei Ratten und führten anschliessend Quetschungen des rechten oberen Abdominalquadranten und damit indirekt der Leber durch. Bei allen Tieren fanden sich Fettemboli in der Lungenstrombahn und bei einigen Ratten solche in Nieren und Gehirn. Nach Auffassung dieser Autoren führt eine Alteration von verfetteten Leberepithelien zur Freisetzung von Fettpartikeln, die dann über das Blutgefäßsystem in die Lunge verschleppt werden. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Befunden und Experimenten zur Pathogenese der Lungenfettembolie, insbesondere der posttraumatischen pulmonalen Fettembolie in der Literatur, so ergeben sich Beziehungen zur mechanistischen Theorie (MÖRL und HELLER, 1969). Diese besagt, dass bei Zerstörung eines Fettdepots wie zum Beispiel des Knochenmarks, Fettpartikel in die venöse Strombahn gelangen und in die Lunge verschleppt werden (BUSCH, 1866; FRITSCHKE, 1910; RAPPA-PORT et al., 1951; SEVITT, 1962; BÜCHNER, 1964; HOLCZABEK, 1966; BURKHARDT, 1970). Wesentlich erscheint, dass bei experimenteller Lungenfettembolie nach Knochenfrakturen das Fettsäuremuster der Triglyceride in der Lungenstrombahn mit dem Fettsäuremuster des Knochenmarkfettes, nicht dagegen mit dem Fettsäuremuster der Plasmatriglyceride übereinstimmt (HALLGREN et al., 1966; GELIN et al., 1967). Von

zahlreichen Autoren wurde jedoch darauf hingewiesen, dass am Zustandekommen der Lungenfettembolie weitere Faktoren beteiligt oder ausschliesslich verantwortlich sind. Diese Auffassungen lassen sich in etwa mit den Begriffen Fermenttheorie, Entmischungstheorie und Schocktheorie kennzeichnen (HOLCZABEK, 1966).

Die Schocktheorie geht von der Annahme aus, dass das dem Trauma vergesellschaftete Schockgeschehen für das Auftreten der Fettemboli verantwortlich ist. Im Vordergrund dieser Hypothese stehen die im Schock auftretenden Veränderungen der Mikrozirkulation und des Gerinnungssystems, die zu Sludgephänomenen, intravasaler Gerinnung und Fettembolibildung führen sollen. Diese Annahmen stützen sich auf experimentelle Befunde und auf Beobachtungen am Menschen (HARMANN und RAGAZ, 1950; WHITELEY, 1954; ADKINS und FORSTER, 1962; NÖLLER, 1965; BRÜCKE et al., 1965; FUCHSIG, 1966 und 1971). Dagegen stehen die These von SESSNER et al. (1962), die der Fettembolie eine schockinduzierende Wirkung zuschreiben, beziehungsweise Befunde von BURKARDT (1970), der einen ursächlichen Zusammenhang von Lungenfettembolie und Schock ablehnt.

Die Entmischungstheorie der Fettembolie lässt sich mit dem Begriff der Entemulgierung und dem Auftreten sichtbarer Fettpartikel aus submikroskopischen Unter-einheiten annähernd wiedergeben. Hinweise auf ihre Bedeutung finden sich bei LEHMANN und MOORE (1927), LEHMANN und Mc NATTIN (1928), JOHNSON et al., (1956), BERGENTZ (1961) und PELZL (1969). Hinsichtlich der physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen erscheinen jedoch Zweifel berechtigt. Physiologische

Transportformen der Triglyceride sind Chylomikronen, alpha-, präbeta- und beta- Lipoproteide (KNÜCHEL, 1967). Ob tatsächlich eine Freisetzung und nachfolgende intravasale Aggregation der in diesen Partikeln gebundenen Triglyceride stattfinden kann, ist unseres Wissens unbewiesen.

Die Fermenttheorie gründet auf Untersuchungen von NATHER und SUSANI (1927), HESS (1948), SCHÜTTEMEYER und FLACH (1950), SCHÜTTEMEYER (1951) und KRÖNKE (1956 und 1957). Die Arbeiten dieser Autoren sind kaum vergleichbar, da unterschiedliche Modelle verwandt worden sind und die Ergebnisse widersprüchlich gedeutet werden. Teilweise wird eine Lipaseaktivitätssteigerung, teilweise eine Lipaseaktivitätsverminderung als Ursache einer Fettembolie gesehen. KRÖNKE (1956) nahm an, dass bei einer besonderen Reaktionsform des Organismus die Fetteinschwemmung nach Frakturen zu überschüssender Lipasebildung führe und dass diese Lipaseaktivitätssteigerung Triglyceride aus physiologischen Depots freisetze. HESS (1948) folgerte nach Experimenten an Hunden, dass die Lungenfettembolie das Resultat einer Insuffizienz von Serumlipasen sei. - Unter Berücksichtigungen modernerer Auffassungen der Triglyceridtransportformen wurde auch der Einfluss der Lipoproteidlipase beziehungsweise der mit dieser weitgehend identischen endogenen Kläraktivität (postheparin lipolytic activity) mit der Entwicklung einer Fettembolie in Verbindung gebracht (SCHÜTTEMEYER und FLACH, 1950; PELTIER und SCOTT, 1957). Dabei wird eine Entemulgierung der Plasmafette durch eine Aktivitätssteigerung

der Lipoproteidlipase postuliert. Diese Auffassung lässt sich jedoch nicht mit den gesicherten Wirkungen der Lipoproteidlipase in Übereinstimmung bringen (SCHÖLL und SCHETTLER, 1957; HOLLMANN, 1968).

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass Schock-, Entmischungs- und Fermenttheorie bei den einzelnen Autoren zum Teil als synergistisch beziehungsweise konsekutiv wirkende pathogenetische Prinzipien gedeutet werden.

II. Begründung und Problemstellung:

Nach den vorliegenden Literaturangaben zur Pathogenese der Lungenfettembolie bei Leberverfettung ist weder Quelle noch Entstehungsweise der Lungenfettembolie exakt beschrieben worden. Aus diesem Grund erscheint die Beantwortung nachfolgender Fragen sinnvoll:

1. Lässt sich bei experimenteller Leberverfettung der Ratte mit oder ohne Traumatisierung der Leber eine Häufung von Lungenfettemboli gegenüber einer nicht fetthaltigen Leber nachweisen?
2. Lässt sich ein Einfluss der heparinaktivierbaren lipolytischen Aktivität auf Ausmass und Verlauf einer experimentellen Lungenfettembolie bei Leberverfettung nachweisen?

Dazu werden in verschiedenen Versuchsreihen Ratten mit und ohne Leberverfettung auf spontan und nach Lebertrauma entstehende Fettemboli untersucht. In Kontrollversuchen wird der Einfluss des auftretenden Operationstraumas (Laparotomie) auf eine Fettembolieausbildung untersucht. Gleichzeitig mit den histologischen Untersuchungen werden mit den biochemischen Methoden (Serumlipoproteidlipasenbestimmung) die morphologischen Befunde ergänzt. Insbesondere wird der Einfluss der heparinaktivierbaren Lipidkläraktivität auf die Ausbildung einer Lungenfettembolie untersucht.

III Material und Methodik:

1. Zur Verwendung kamen 120 Albinoratten (Sprague-Dawley) beiderlei Geschlechts. Mit weiteren 12 Tieren wurden Vorversuche durchgeführt. Haltung in Gemeinschaftskäfigen von je sechs Tieren. Fütterung von 36 Ratten mit Standardfutter (Altromin^R) und von 84 Tieren mit fettreicher, cholinarmer Diät.

Diätfutter: Verwandt wurde nach ZAKI et al. (1965) in geringer Abwandlung ein homogenisierter Brei aus 55 % Saccharose, 15 % vitaminfreies Casein, 25 % Kokosfett, 4 % Salze und 1 % Vitamine und l-Cystin.-

In Vorversuchen wiesen die 12 Tiere bei dieser Diät nach 18 bis 21 Tagen eine deutliche bis hochgradige Leberverfettung auf. Gewicht der Ratten bei Versuchsbeginn 180 bis 200 g, am Ende der Fütterung 280 bis 320 g bei Fettdiät und 240 bis 280 g bei Standardfutter.

2. Untersuchungsgruppen und Versuchsablauf:

Insgesamt wurden 8 Versuche mit je 6 bis 24 Tieren durchgeführt. Eine Zusammenfassung der Versuchsabläufe ist aus Tabelle 1 zu ersehen.

Versuch 1: 6 Ratten, Fettdiät für 18 bis 21 Tage, Tötung nach 12 h Nahrungskarenz.

Versuch 2: 6 Ratten mit Standardfutterernährung, Tötung nach 12 h Nahrungskarenz.

- Versuch 3: 6 Ratten, Fettdiät für 18 bis 21 Tage, Nahrungskarenz 12 h, Laparotomie in Äthernarkose, Tötung 15 bis 30 min nach Laparotomie.
- Versuch 4: 6 Ratten mit Standardfutterernährung, Nahrungskarenz 12 h. Laparotomie in Äthernarkose, Tötung 15 bis 30 min nach Laparotomie.
- Versuch 5: 24 Ratten, Fettdiät für 18 bis 21 Tage, 12 h Nahrungskarenz, Laparotomie in Äthernarkose und Lebertrauma, Tötung von jeweils 6 Tieren 15, 30, 60 und 120 min nach Trauma.
- Versuch 6: 24 Ratten mit Standardfutterernährung, 12 h Nahrungskarenz, Laparotomie in Äthernarkose und Lebertrauma, Tötung von je 6 Tieren wie in Versuch 5.
- Versuch 7: 24 Ratten, Fettdiät für 18 bis 21 Tage, Nahrungskarenz 12 h, Injektion von 1 mg Heparin pro kg Körpergewicht i.v., Tötung von jeweils 6 Tieren 15, 30, 60 und 120 min nach Injektion.
- Versuch 8: 24 Ratten, Fettdiät für 18 bis 21 Tage, 12 h Nahrungskarenz, Laparotomie in Äthernarkose, Injektion von 1 mg Heparin pro kg Körpergewicht i.v., Lebertrauma, Tötung von jeweils 6 Tieren 15, 30, 60 und 120 min nach Trauma.

Tabelle 1

Versuchs- Nr.	Anzahl d. Tiere	Futter	Laparo- tomie	Leber- trauma	Heparin
1	6	Fett	-	-	-
2	6	Standard	-	-	-
3	6	Fett	+	-	-
4	6	Standard	+	-	-
5	24	Fett	+	+	-
6	24	Standard	+	+	-
7	24	Fett	-	-	+
8	24	Fett	+	+	+

Die Lebertraumatisierung erfolgt nach Laparotomie in Äthernarkose durch queren Oberbauchschnitt. Luxation eines Leberlappens und Lagerung auf harter Unterlage zur Konstanterhaltung des Traumas. Leberquetschung durch Fallenlassen eines Gewichts von 15 g aus 70 cm Höhe. Anschliessend Reposition der Leber und der Wundnaht. Tötung in Äthernarkose durch Entbluten aus der Vena cava inferior.

3. Histologische Untersuchungsmethoden:

Unmittelbar nach dem Tod Entnahme von Leber, Lungen, Herz, Nieren und Milz. Fixation in 4 %-igem neutralen, gepufferten Formalin. Herstellung von 20 my dicken Gefrierschnitten. Färbung mit Fettrot VII b und Hämatoxilin. Gradeinteilung der Leberverfettung in 5 Stufen (0, +, ++, +++, ++++). Quantifizierung

der Fettemboli durch Zählen von Fettrot VII b positiven Lipidpartikeln im Lungen- bzw. Organgewebe bei 125-facher Vergrößerung.

4. Biochemische Untersuchungen:

Bestimmung der Kläraktivität im Serum nach der Methode von GOLDSTEIN et al. (1948): Vor Tötung der Ratten Entnahme von 6 ml Blut aus der Vena cava inferior. 20 min Zentrifugation bei 4000 U/min. Inkubation von 1 ml Serum mit 20 ml Tributyrin-Puffergemisch bei 37° C über 4 Stunden. Anschliessend Inaktivierung durch Äthylalkohol-Äthergemisch (90 : 10). Titration der freien Fettsäuren im Inkubationsgemisch und im nicht inkubierten Kontrollserum des gleichen Tieres gegen 0,05 n KOH. Berechnung der Kläraktivität aus der Differenz beider Werte in Tributyraseeinheiten (TE).

5. Statistische Untersuchungen:

Vergleich der Ergebnisse mit dem Rangtest für unverbundene Stichproben nach WILCOXON und der Rangvarianzanalyse nach FRIEDMANN. Verglichen werden die Fettembolihäufigkeiten und die Lipoproteidlipasenkonzentration innerhalb des Versuchsablaufs (Vers. 5 bis 8) bzw. die einzelnen Versuche untereinander. Dabei wurden die Werte nach 15 und 30 min bzw. die Werte nach 60 und 120 min zusammengefasst. Die spontane Lungenfettembolirate und die Basis-Lipoproteidlipasenkonzentration der weder laparotomierten noch traumatisierten Tiere wurde sowohl bei mit Fettdiät gefütterten Tieren als auch bei der mit Standardfutter ernährten Gruppe durch Tö-

tung nach zwölfstündiger Nahrungskarenz ermittelt. Diese Werte dienten als Unterlage zum Vergleich mit den operierten Versuchsgruppen (Ergebnisse nach 15 und 30 min).

IV Ergebnisse:

1. Alle mit fettreicher, cholinarmer Diät gefütterten Ratten entwickelten eine Fettleber. Das Ausmass der Leberverfettung entsprach in der Mehrzahl der Fälle einer deutlich ausgeprägten Verfettung (+++) bei einer Beurteilungsscala in fünf Stufen (Abb. 1).

Abweichungen wurden bei einem Teil der Tiere nur um eine Rangstufe nach oben oder nach unten beobachtet. Der Verfettungsgrad der Leber war im Mittelmass aller fettgefütterten Ratten vergleichbar. Leberverfettungen bei Ratten mit Standardfutterernährung wurden nicht beobachtet (Abb. 2).

2. Fettembolie und Kläraktivitätsbestimmung.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden Fettemboli nur in den Lungen gefunden. Auch bei den Tieren, die nach 120 min getötet wurden, waren in den übrigen untersuchten Organen (Herz, Niere, Milz) keine intravasalen Fettpartikel zu sehen. Die Lungenfettemboli imponierten mikroskopisch teils als homogene, die Kapillaren ausfüllende Zylinder (Abb.3), teils fanden sich fleckförmige Bezirke mit dicht-beidicht liegenden, feinkorpuskulären Lipidpartikeln (Abb. 4). Bei der Auszählung der Fettemboli wurden diese Bezirke gleich einem Embolus gesetzt. Dabei kann in manchen Fällen wegen der notwendigen Schnittdicke nicht sicher abgegrenzt werden, ob es sich um intravasale oder in Alveolarwandzellen gelegene Fettpartikel handelt. Eine diffuse Sudanophilie des Blutplasmas, wie sie als Ausdruck einer

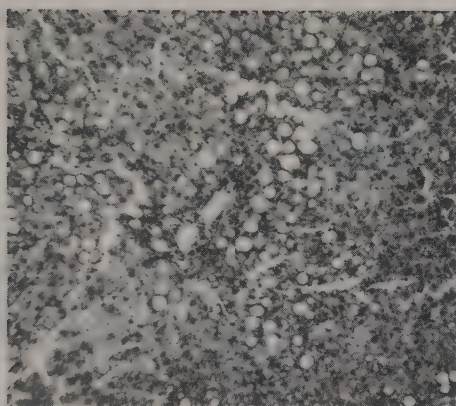


Abb. 1 Diätisch erzeugte Leberverfettung der Ratte:
Vorwiegend läppchenperiphere und intermediäre
Verfettung mit Zystenbildung. (Paraffin, Hämat.
Eos., Mikr.Vergr. 100-fach)

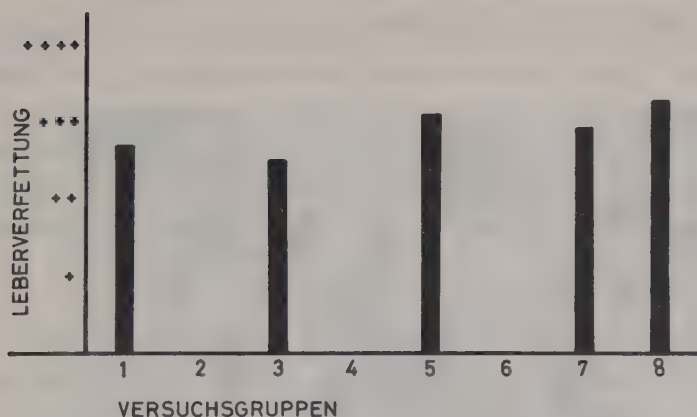


Abb. 2 Durchschnittlicher Fettgehalt der Leber in
den einzelnen Versuchsgruppen.

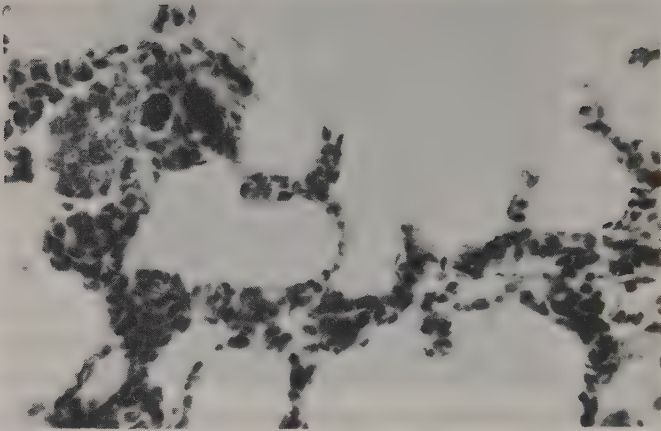


Abb. 3 Experimentelle Lungenfettembolie der Ratte:
Fettzylinder in Lungenkapillaren. (Vers. 5,
Gefrierschnitt, Fettrot VII b - Hämat.,
Mikr.Vergr. 250-fach).

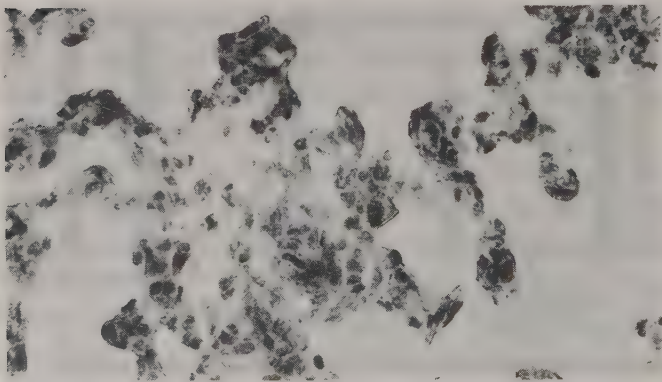


Abb. 4 Experimentelle Fettembolie der Ratte:
Feinkörnige Fettpartikel in Lungengefäßen.
(Vers. 5, Gefrierschnitt, Fettrot VII b -
Hämat., Mikr.Vergr. 250-fach).

Hyperlipämie des Serums beim Menschen gefunden wird (BURKHARDT 1970), wurde nicht beobachtet.

Versuch 1: Sechs mit Fettdiät gefütterte Tiere wurden nach 12 h Nahrungskarenz durch Entbluten getötet. Die Lungenfettembolirate betrug im Durchschnitt der Tiere $4,8 \pm 0,6$ ($s = \pm 1,34$) Emboli pro 100 Gesichtsfelder. Die Kläraktivitätskonzentration lag bei $348 \pm 9,3$ ($s = \pm 20,7$) Tributyraseeinheiten (TE).

Versuch 2: Sechs Ratten mit Standardfutterernährung wurden nach 12 h dauernder Nahrungskarenz durch Entbluten getötet. Sie zeigten eine Lungenfettembolirate von $0,17 \pm 0,17$ ($s = \pm 0,37$) pro 100 Gesichtsfelder. Die Lipidkläraktivität lag im Mittel bei $277,5 \pm 12,8$ ($s = \pm 28,9$) TE.

Versuch 3: Sechs Tiere mit Fettdiät ernährung wurden nach 12 h Nahrungskarenz laparotomiert und 15 bis 30 min nach Laparotomie getötet. In der Lunge fanden sich im Mittel $1,33 \pm 0,61$ ($s = \pm 1,37$) Fett-emboli pro 100 Gesichtsfelder. Die durchschnittliche Konzentration der Kläraktivität lag bei $373 \pm 20,9$ ($s = \pm 46,7$) TE.

Versuch 4: Sechs mit Standardfutter ernährte Ratten wurden nach 12 h Nahrungskarenz laparotomiert und 15 bis 30 min nach Laparotomie getötet. Die Fettembolirate betrug im Durchschnitt der Tiere $1,17 \pm 0,40$ ($s = \pm 0,89$). Die Kläraktivitätskonzentration lag im Mittel bei $307 \pm 14,3$ ($s = \pm 34,6$) TE.

Versuch 5: Vierundzwanzig mit Fettdiät gefütterte Ratten wurden nach 12 h Nahrungskarenz laparotomiert und einem Lebertrauma ausgesetzt. Die LungenfetteMBOLIRATE zeigte während der Beobachtungsdauer einen Häufigkeitsgipfel nach 15 min. Gefunden wurden nach 15 min $33,9 \pm 4,0$ ($s = \pm 9,7$), nach 30 min $28,0 \pm 1,65$ ($s = \pm 4,05$), nach 60 min $22,5 \pm 2,7$ ($s = \pm 6,6$) und nach 120 min $20,7 \pm 2,5$ ($s = \pm 6,1$) LungenfetteMBOLI im Durchschnitt (Abb.5). Diese Werte waren die höchsten, die in allen Versuchen gefunden wurden. - Bei der statistischen Berechnung wurden die nach 15 und 30 min gefundenen Embolihäufigkeiten zusammengefasst und mit den gleichfalls zusammengefassten Werten nach 60 und 120 min verglichen. Dabei ergab sich ein signifikantes ($p < 0,01$) Absinken der LungenfetteMBOLIRATE bei den länger überlebenden Tieren. Ein ähnliches Verhalten zeigten die Lipidkläraktivitäten (Tab. 3), ohne dass eine statistische Signifikanz nachweisbar war (Abb. 6).

Versuch 6 : Bei vierundzwanzig standardfutterernährten Ratten wurde nach 12 h Nahrungskarenz eine Laparotomie und anschliessende Leberquetschung durchgeführt. Histologisch konnte eine LungenfetteMBOLIE während der gesamten Versuchsdauer nicht nachgewiesen werden. Die Serum-Konzentrationen der Lipidkläraktivität zeigten mit grösser werdendem zeitlichen Abstand vom Lebertrauma ein deutliches Absinken (Zeitpunkt 15 und 30 min > gegenüber 60 und 120 min ; $p < 0,05$). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigten die Tabellen 2 und 3.

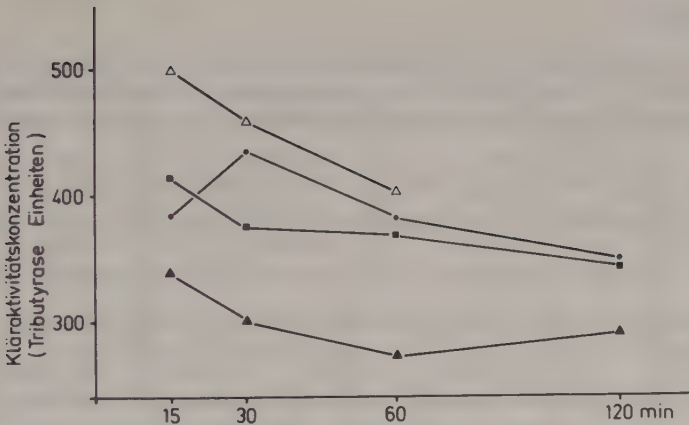


Abb. 5 Durchschnittliche Fettembolirate der einzelnen Versuchsgruppen im zeitlichen Verlauf.
(■ -- ■ Vers. 5, ▲ - ▲ Vers. 6, ● -- ● Vers. 7, △ -- △ Vers. 8).

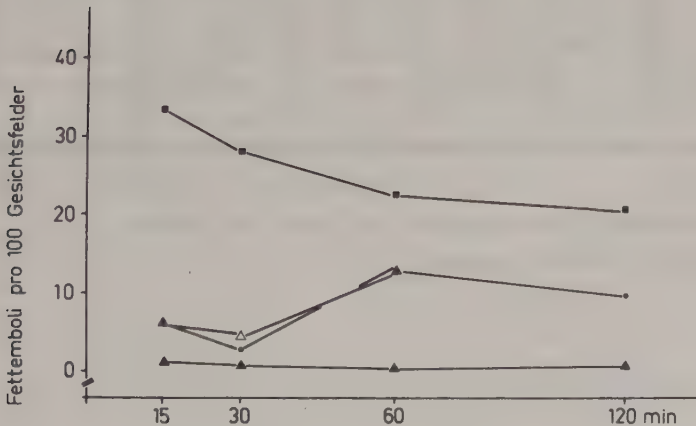


Abb. 6 Durchschnittliche Lipidkläraktivitätskonzentration der einzelnen Versuchsgruppen im zeitlichen Verlauf (■ - ■ Vers. 5, ▲ - ▲ Vers. 6, ● - ● Vers. 7, △ - △ Vers. 8).

Tabelle 2

Vers.Nr.			Vers.Nr.			15-30 min
1	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	4,8 $\pm 0,6$	3	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	1,33 $\pm 0,61$	
2	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	0,17 $\pm 0,17$	4	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	1,17 $\pm 0,40$	
Vers.Nr.		15 min	30 min	60 min	120 min	
5	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	33,9 $\pm 4,0$	28,0 $\pm 1,65$	22,5 $\pm 2,7$	20,7 $\pm 2,5$	
6	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	1,0 $\pm 0,26$	0,66 $\pm 0,45$	0,33 $\pm 0,21$	0,66 $\pm 0,21$	
7	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	6,3 $\pm 2,6$	2,7 $\pm 0,5$	13,0 $\pm 5,1$	9,7 $\pm 3,8$	
8	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	6,0 $\pm 1,9$	4,3 $\pm 1,5$	12,7 $\pm 2,2$	- -	

Fettembolihäufigkeiten pro 100 Gesichtsfelder der einzelnen Versuchsgruppen.

Tabelle 3

Vers.Nr.			Vers.Nr.			15-30 min	
1	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	348 ± 9,3	3	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	373 ± 9,3		
2	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	277,5 ± 12,8	4	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	307 ± 14,3		
Vers.Nr.		15 min	30 min	60 min	120 min		
5	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	413 ± 54,3	374 ± 18	369 ± 37,2	344 ± 32,4		
6	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	339 ± 6,5	300 ± 4,3	272 ± 11,1	310 ± 15,7		
7	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	384 ± 13,3	436 ± 30,4	382 ± 26,4	348 ± 23,8		
8	$\bar{x}$ s $\bar{x}$	497,5 ± 22,1	458 ± 18,5	403 ± 19,3	- -		

Kläraktivitätskonzentrationen in Tributyraseeinheiten der einzelnen Versuchsgruppen.

Der Vergleich der Versuche 5 und 6 zeigt eine signifikante Erhöhung ($p < 0,01$) der Fettembolihäufigkeit bei den Ratten mit Leberverfettung und Trauma gegenüber den mit Standardfutter ernährten Tieren mit Lebertrauma sowohl zu den ersten beiden (15 und 30 min) als auch zu den letzten beiden (60 und 120 min) Untersuchungszeitpunkten. Der Vergleich der Kläraktivitäten ergibt eine auffällige Erhöhung ($p < 0,05$) der Serumkonzentration bei Versuch 5 zu den gleichen Zeitpunkten.

Versuch 7: Vierundzwanzig mit Fettdiät ernährte Ratten erhielten nach 12 h Nahrungskarenz 1 mg Heparin pro kg Körpergewicht i.v. in die Schwanzvene injiziert. Die Lungenfettembolirate lag nach 15 und 30 min in Höhe der Fettembolirate der Versuchsgruppe 1. Nach 60 und 120 min zeigt sich eine auffällige Vermehrung ($p < 0,05$) der Fettembolirate in der Lunge. Die Konzentration der Kläraktivität stieg bis 30 min nach der Heparininjektion an und fiel nach 120 min bis unter den Ausgangswert ab. Diese Konzentrationsunterschiede konnten wegen der grossen Streubreite der Ergebnisse statistisch nicht gesichert werden.

Ein Vergleich der Versuchsergebnisse des Versuches 5 nach 15 und 30 min mit den Ergebnissen des Versuches 7 nach 15 und 30 min lässt eine signifikante Erhöhung ($p < 0,01$) der Fettembolihäufigkeit in Versuch 5 erkennen. Bei der Kläraktivität liess sich kein statistisch relevanter Unterschied feststellen. Die Zeitpunkte 3 (60 min) und 4 (120 min) wurden in die Berechnung nicht mit aufgenommen, da eine

Heparinwirkung zu diesem Zeitpunkt nicht mehr angenommen werden kann (GROSSMANN und STRUB, 1955).

Versuch 8: Vierundzwanzig mit Fettdiät ernährte Ratten wurden nach 12 h Nahrungskarenz und Injektion von 1 mg Heparin i.v. pro kg Körpergewicht dem Lebertrauma ausgesetzt.

Die Lungenfettembolirate lag nach 15 und 30 min in Höhe der Embolirate der Tiere der Gruppe 1 (Abb. 5 und Tab. 2). Nach 60 min war ein deutlicher Anstieg ($p < 0,05$) der Embolirate zu verzeichnen, jedoch lag die absolute Zahl in Höhe der nicht traumatisierten Tiere mit Heparininjektion. Die sechs Ratten des letzten Untersuchungszeitpunktes (120 min) konnten nicht in die Auswertung aufgenommen werden, da sie wegen starker Blutung infolge der Heparininjektion 120 Minuten nicht überlebten. Die Kläraktivität zeigte den absolut höchsten Wert nach 15 min, sank dann aber fast um 100 TE ($p < 0,05$) eine Stunde nach Heparininjektion und Lebertrauma ab. Beim Vergleich dieser Versuchsergebnisse nach 15 und 30 Minuten mit denen des Versuchs 5 nach 15 und 30 Minuten zeigt sich eine signifikante Verringerung ($p < 0,01$) der Lungenfettembolihäufigkeit gegenüber den Ratten, die kein Heparin erhalten hatten (Abb. 5 und Tab. 2). Die in Versuch 8 höher liegenden Konzentrationen der Kläraktivität liessen nur nach 30 min eine statistisch auffällige Konzentrationserhöhung ($p < 0,05$) gegenüber der Kläraktivitätskonzentrationen in Versuch 5 erkennen (Abb. 6 und Tab. 3).

V Diskussion

Mit den vorliegenden Untersuchungen soll zu der Frage Stellung genommen werden, ob sich mit oder ohne Traumatisierung einer experimentell verfetteten Leber eine pulmonale Fettembolie auslösen lässt. Darüberhinaus soll an diesem Modell das Verhalten und der mögliche Einfluss der endogenen und heparinaktivierbaren Lipidkläraktivität des Blutplasmas untersucht werden.

In vergleichbaren Versuchen hatten OWENS et al. (1962) bei Ratten nach 12-tägiger Fettdiät durch Traumatisierung des rechten oberen Abdominalquadranten mit einem Gewicht von 50 g bei 60 cm Fallhöhe eine Lungenfettembolie feststellen können. Bei diesen Experimenten war jedoch eine definitive Aussage über den Ursprung des embolisierten Fettes nicht möglich, da neben der Leber andere Fettdepots wie das Unterhautfettgewebe dem Trauma ausgesetzt waren. Deshalb traumatisierten wir die Leber direkt mit dem Gewicht von 15 g bei 70 cm Fallhöhe. Die dabei gefundenen Ergebnisse zeigen, dass durch Traumatisierung einer verfetteten Leber eine pulmonale Fettembolie auslösbar ist (Vers.5). Das Ausmass dieser Fettembolie kann bei einem Vergleich mit der humanen Fettembolie als mässig bis mittelgradig bezeichnet werden; es übersteigt bei weitem und statistisch signifikant die Ergebnisse der übrigen angestellten Versuche. Die Fettembolie der Ratte zeigt in unserem Versuch mikroskopisch

unterschiedliche Bilder: Teils fanden sich die Kapillaren füllende kleine Fettzylinder (Abb. 3), teils dicht-bei-dicht liegende, feintropfige Fettpartikel (Abb. 4). Das Bild der experimentellen Rattenfettembolie ist somit dem der menschlichen Fettembolie nicht voll vergleichbar. Im Gegensatz zu den Befunden von OWENS et al. (1962), die bei den Ratten nach 24 beziehungsweise 48 Stunden eine Lungenfettembolie und Fettpartikel in den Nieren und dem Gehirn fanden, war bei uns der stärkste Grad der Lungenfettembolie schon 15 Minuten nach dem Trauma zu erkennen (Abb. 5). Eine Fettverschleppung in den grossen Kreislauf war nicht zu verzeichnen. Diese Tatsache steht in Einklang mit den klinischen und autoptischen Befunden von BURKHARDT (1970), der eine massive pulmonale Fettembolie schon 15 bis 30 min nach einem Unfallgeschehen konstatierte. WHITENACK und HAUSBERGER (1971) fanden in die Knochenmarkshöhle von Hunden injiziertes markiertes Triolein-J 131 sogar schon 1 bis 1 1/2 Minuten nach der Injektion in den Lungen.

Das Auftreten von Lungenfettembolien bei Leberverfettung wurde jedoch auch ohne nachweisbares Trauma beobachtet (HARTROFT und RIDOUT, 1951; KÖSSLING und STELZIG, 1968). Insbesondere die einschlägigen Beobachtungen der Humanpathologie werfen hier die Frage nach der Quelle des embolisierten Fettes auf. Während HARTROFT und RIDOUT (1951) bei fettgefütterten Ratten eine spontane Lungenfettembolie nachweisen konnten, kamen OWENS und SOKAL (1961) aufgrund ihrer Versuche zur gegenteiligen Ansicht. Bei den eigenen Versuchen ergab sich, dass Ratten mit Standardfutterernährung ohne histologisch nachweisbares Fett in der Leber

nur ganz vereinzelt Fettpartikel in den Lungen enthielten. Der gleiche Befund war bei den Tieren zu erheben, die nur dem Operationstrauma der Laparotomie ausgesetzt waren. Diese Beobachtungen lassen jedoch die Diagnose einer Fettembolie nicht zu (SESSNER et al., 1962). Bei diesen wenigen sudanophilen Ablagerungen könnte es sich um verfettete Alveolarwandzellen (BREINING, 1970), Färbeartefakte u.a.m. handeln. Dagegen fand sich bei mit Fettdiät gefütterten Ratten ohne Traumatisierung eine signifikant erhöhte Fettemboliehäufigkeit (Tab. 2). Dieser Befund lässt sich in etwa mit den Versuchsergebnissen und Beobachtungen von SCHRADE et al. (1955) und SCHUBERT et al. (1962) vergleichen, die eine Erhöhung des Gesamtfettgehalts der Lunge bei Ratten nach oraler Fettapplikation bzw. eine verstärkte Alveolarwandzellverfettung nach parenteraler Fettzufuhr feststellten. Eine Erklärung für dieses Phänomen ergibt sich aufgrund der eigenen Untersuchungen nicht. Es muss daher offen bleiben, ob eine spontane Fettembolie aus der verfetteten Leber resultiert, oder ob die durch die Fettfütterung geänderte Stoffwechsellage direkt Ursache dieser Lungenveränderungen ist.

Da die Lungenfettembolirate nach direktem Lebertrauma bei experimenteller Leberverfettung gegenüber allen anderen Versuchsmodellen signifikant erhöht ist, muss hier ein zusätzlicher pathogenetischer Mechanismus für das Zustandekommen der Lungenfettembolie bedeutsam sein. Der wesentliche Unterschied beim Versuchsablauf besteht in der direkten Quetschung der Leber. Daraus folgt, dass die Leber als Fettdepot und Fettquelle angesehen werden kann. Pathogenetisch nehmen wir an,

dass bei der Organquetschung verfettete Leber-epithelien zerstört werden. Die frei gewordenen Fettpartikel gelangen zunächst in den von Gitterfasern durchzogenen und zum Blut hin vom Endothel begrenzten Disséschen Raum. Von hier aus ist ein Übertritt in die Lebersinusoide besonders unter dem Druck der Quetschung sehr leicht möglich, da eine die Sinusoidwandzellen umfassende Basalmembran fehlt (BARGMANN, 1962). Zudem weist das Sinusoidendothel stellenweise Lücken auf, so dass die Leberepithelien über den Disséschen Raum mit der Blutbahn in Verbindung stehen (FAWCETT, 1955). Die Phagozytosekapazität der Sinusuferzellen reicht offensichtlich nicht aus, um die Embolisierung der freigesetzten Fettpartikel zu verhindern.

Die bei der Fettembolie in den Blutkreislauf gelangenden Fettpartikel stimulieren die lipolytische Aktivität des Blutplasmas (Vers. 5). Diese Beobachtungen wurden von verschiedenen Autoren am Menschen und unter verschiedenen tierexperimentellen Bedingungen gemacht (SCHÜTTEMEYER und FLACH, 1950; SCHÜTTEMEYER, 1951; PELTIER und SCOTT, 1957; KRÖNKE, 1956), in ihrer pathogenetischen Bedeutung jedoch unterschiedlich gewertet. Zur Kritik dieser Ergebnisse muss festgestellt werden, dass als Indikator für die Steigerung der lipolytischen Aktivität zum Teil Bestimmungen der Lipoproteidlipasekonzentration, zum Teil der Anstieg freier Fettsäuren im Serum (DURST et al., 1968) gemessen wurde. Auch die eigenen Bestimmungen der lipolytischen Aktivität des Blutplasmas mit der Methode von GOLDSTEIN et al. (1948) ist mit methodischen

Fehlern behaftet, wie aus der grossen Streubreite der Ergebnisse hervorgeht. Von wesentlicher Bedeutung dürfte die Instabilität der Tributyrase-Emulsion im Inkubationsgemisch sein. Bei den Ergebnissen dürfte deshalb der Trend von grösserer Bedeutung sein als die Einzelergebnisse.

Es fällt bei unseren Untersuchungen auf, dass Unterschiede in der Kläraktivität in Bezug auf den Fettgehalt der Ernährung bestehen. So beträgt die lipolytische Aktivität bei Ratten mit Standardfutterernährung (Vers. 2) im Schnitt 277,5 Tributyraseeinheiten (TE), und bei Tieren fettreicher Diät 348 TE (Vers. 1).

Darüberhinaus wird die Kläraktivität durch die verschiedenartigen Eingriffe im Verlauf der Versuche beeinflusst. Sowohl bei Ratten mit Standardfutter-Ernährung als auch bei solchen mit experimentell erzeugter Leberverfettung zeigt sich nach Laparotomie (Vers. 3 und 4) eine ansteigende Tendenz von durchschnittlich 25 bis 30 TE. Ein stärkerer Anstieg der gemessenen Tributyrin spaltenden Lipoproteidlipase wird durch zusätzliches Lebertrauma verursacht. Bei Ratten mit Standardfutterernährung (Vers. 6) steigt die Kläraktivität gegenüber nicht traumatisierten Tieren (Vers. 2) um durchschnittlich 60 TE, bei solchen mit Leberverfettung um 65 TE (Vers. 5). Im Vergleich zur Kläraktivität fettreich ernährter Ratten lässt eine Heparininjektion von 1 mg pro kg Körpergewicht i.v. die lipolytische Aktivität um 36 TE nach 15 min und um 88 TE nach 30 min im Mittel

ansteigen (Vers. 7). Diese nach Heparin-gabe beobachtete Steigerung der Kläraktivität wurde von GROSSMANN und STRUB (1954), ROBINSON und HARRIS (1955) JOHNSON und WALDSTRÖM (1956), WALDSTRÖM (1959) FABIAN et al. (1967) nach Untersuchungen an Menschen und verschiedenen Tierspezies beschrieben. In den eigenen Versuchen sind 120 Minuten nach der Heparininjektion die gemessenen Lipasewerte wieder auf die Ausgangsbasis abgefallen. Diese Tatsache stimmt weitgehend mit den Befunden von GROSMAN und STRUB (1954) überein, nach denen eine einmalige Heparininjektion von 1 mg pro kg Körpergewicht i.v. nach einer Stunde keine Wirkung mehr auf die Kläraktivität des Plasmas hat.

Die oben beschriebenen Konzentrationsunterschiede (in Abhängigkeit von Ernährung, Laparotomie und Trauma) der Kläraktivität lassen wegen der grossen Streubreite der Messergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede erkennen, stimmen jedoch in ihrer Tendenz mit den Befunden von SCHÖLL und SCHETTLER (1961) und HOLLMANN (1968) überein.

Der stärkste, statistisch signifikante Anstieg der Kläraktivität gegenüber nichtbehandelten Ratten mit Leberverfettung ist bei den Tieren gegeben, die neben dem Lebertrauma eine gleichzeitige Heparininjektion erhielten. Dieser Aktivitätsanstieg von durchschnittlich 155 TE nach 15 Minuten im Versuch 8 lässt auf eine gleichzeitige endogene und exogene Aktivierung des Klärfaktors schliessen. Gegenüber der Kläraktivität von Ratten mit Leberverfettung,

die nur dem Trauma ausgesetzt waren, lässt sich eine auffällige Konzentrationssteigerung der Kläraktivität 30 Minuten nach Heparininjektion und Lebertrauma verzeichnen.

Stellt man diesen Befunden des Vers. 8 die morphologischen Ergebnisse gegenüber, findet man nach 15 bis 30 Minuten, also der Zeit, in der das injizierte Heparin noch volle Wirksamkeit auf die Kläraktivität besitzt, eine signifikante Verringerung der Fettembolihäufigkeit in der Lunge bei den mit Heparin behandelten Tieren. Ursächlich könnte die Wirkung der stark erhöhten lipolytischen Aktivität von Bedeutung sein, die eine hydrolytische Spaltung der liberierten Triglyceride in freie Fettsäuren und Glycerin bewirkt.

Betrachtet man in diesem Zusammenhang den Anstieg der Kläraktivität bei den Ratten mit Leberverfettung nach dem Trauma, so kann in dieser Aktivitätssteigerung der endogenen Kläraktivität eine physiologische Funktion, nämlich der Schutz vor einem übermäßigen Angebot an Triglyceriden im Blut gesehen werden. Dies steht im Gegensatz zu der Auffassung der Vertreter der klassischen Fermenttheorie (KRÖNKE, 1956 und 1957), die aufgrund einer gesteigerten Lipaseaktivität nach Traumen eine Depotfettmobilisierung postulierten und darin die Ursache der Fettembolie sahen. Auch die Kläraktivitätssteigerung bei den Ratten mit und ohne Leberverfettung, die nur der Laparotomie ausgesetzt waren, lässt sich in gleicher Weise als Reaktion des Organismus auf eine geringgradige posthämorrhagische Lipämie (ROBINSON und HARRIS, 1955 und SPITZER und SPITZER, 1955) erklären.

Abschliessend muss jedoch eine zweite mögliche Wirkungskomponente des Heparins diskutiert werden. Zahlreiche Mitteilungen der Literatur verweisen auf einen Zusammenhang zwischen Ausmass der Fett-embolie und dem Auftreten eines Kreislaufschocks (DOLEZIL, 1965; HARMANN und RAGAZ, 1950; WHITELEY, 1954 und SOLOWAY und ROBINSON, 1965). Die Verlegung der peripheren Strombahn mit Fibrinthromben beziehungsweise eine Stase der Blutsäule soll für die Ausbildung der Fettembolie wesentlich sein. Somit könnte das Auftreten von Fettemboli durch die fibrinolytische Wirkung des Heparins verhindert worden sein. Die bei Versuch 8 beobachtete Verminderung der Lungenfettembolirate gegenüber der Fettembolihäufigkeit in Versuch 5 liesse sich daher sowohl durch die Wirkung der kläraktivitätssteigernden als auch durch die der fibrinolytischen Komponente des Heparins erklären. Das Ausmass der Bedeutung beider Komponenten kann mit den vorliegenden Befunden nicht exakt geklärt werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

Der Vergleich der Versuche 5, 7 und 8 ergibt jedoch Hinweise, die für eine grössere Bedeutung der heparin-induzierten Kläraktivitätssteigerung sprechen. Klinisch konnten bei den Tieren des Versuchs 5 keine Schock-äquivalente beobachtet werden. Weiter zeigt dieser Versuch, dass das Maximum der Fettembolie bereits nach 15 Minuten erreicht ist. Zu diesem Zeitpunkt ist in Versuch 8 kein Anstieg der Lungenfettembolirate zu beobachten. Eine Vermehrung des in der Lunge nachweisbaren Fettes findet sich erst nach einer Stunde, zu einem Zeitpunkt, an dem die Kläraktivitätskonzentration

ihr Maximum bereits überschritten hat. Diese Fettzunahme in der Lunge, die gleichermassen auch in Versuch 7 nach einer Stunde beobachtet wird, lässt sich möglicherweise als Folge einer Erschöpfung des lipolytischen Potentials oder durch das Auftreten von Inhibitoren wie z.B. freie Fettsäuren (HOLLMANN, 1968) erklären. Da bei Versuch 7 und 8 innerhalb der Beobachtungsdauer gleiche Fettmengen in der Lunge nachgewiesen werden können, kann gefolgert werden, dass die heparininduzierte Kläraktivität die Entwicklung der posttraumatischen Lungenfettembolie weitgehend verhindert.

VI Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird zum Problem der Lungenfettembolie bei der Leberverfettung der Ratte Stellung genommen.

Dazu wurden Versuche an 120 Ratten durchgeführt. Ein Teil der Tiere wurde zur Erzeugung einer Leberverfettung mit fettreicher Diät gefüttert. Als Kontrollen dienten mit Standardfutter ernährte Tiere.

Sowohl die mit fettreicher Diät ernährten Ratten als auch die Vergleichsgruppen mit Standardfutterernährung wurden bezüglich einer Lungenfettembolie spontan, nach Laparotomie und Laparotomie im Lebertrauma untersucht. Zusätzlich erhielt ein Teil der Tiere Heparin (1mg/kg i.v.) injiziert. Bei allen Tieren wurde die Lipidkläraktivität des Blutplasmas nach der Methode von GOLDSTEIN et al. (1948) gemessen.

Die Ergebnisse zeigen, dass nach Fettdiät, Laparotomie und Lebertrauma eine signifikant erhöhte Fettembolirate in den Lungen nachweisbar ist. Bei zusätzlicher Heparininjektion ist das Ausmass der Lungenfettembolie vermindert.

Aus den Versuchen geht hervor, dass eine Fettleber bei Traumatisierung Quelle einer Lungenfettembolie sein kann. Der Ausbildungsgrad der Lungenfettembolie konnte durch Aktivierung der Lipidkläraktivität des Blutplasmas durch Heparin signifikant verringert werden.

VII Literaturverzeichnis

- | | |
|--|--|
| ADKINS, R.B. and
J.H. FORSTER | Experimental study of the
genesis of fat embolism
Ann.Surg., <u>156</u> ; 515 (1962) |
| ALEXANDER-KATZ, R. | Über FetteMBOLIE in den Lungen
Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med., <u>4</u> ;
466 (1924) |
| BARGMANN, W. | Histologie und mikroskopische
Anatomie des Menschen
Stuttgart, 1962 |
| BERGENTZ, S.-E. | Studies on the genesis of
posttraumatic fat embolism
Acta chir.Scand., Suppl. 282 (1961) |
| BREINING, H. | Fettstoffwechsel der Lunge:
Verfettung von Alveolardeckzellen
Fortschr.Med., <u>88</u> ; 1269 (1970) |
| BRÜCKE, G., G.BLÜMEL
und R. GOTTLÖB | Über die Fettresorption bei
Volumenmangel. Ein experimenteller
Beitrag zur Pathogenese der Fett-
embolie.
Langenbecks Arch.klin.Chir., <u>313</u> ;
1049 (1965) |
| BÜCHNER, Ch. | Traumatische Knochenmarksembolien
der Lungen.
Dtsch.med.Wschr. 89; 1390 (1964) |

- BUSCH, F. Über Fettembolie
Virchows Arch.path.Anat., 35;
321 (1866)
- BURKHARDT, K. Untersuchungen zur Pathogenese
der Fettembolie
Med.Welt, 21; 1969 (1970)
- DOLEZIL, V. Experimenteller Beitrag zur Prob-
lematik der Fettembolie
Zbl.Chir., 90; 1067 (1965)
- DURST, J.,M. EGGSTEIN,
A. FLACH, H. GLEISBE,
W. KNODEL u.H.PROBST Ein Beitrag zur Pathogenese der
traumatischen Fettembolie. III:
Verhalten der Plasmalipide nach
Traumen.
Med.Welt, 26; 1555 (1968)
- FABIAN, E.,L.KUCEROVA,
A. STORK u.J. SPONARO-
VA Die freien Fettsäuren und die Akti-
vitäten der Lipoproteidlipase bei
Leberzirrhose.
Z.ges.inn.Med., 22; 74 (1967)
- FAWCETT, D.W. Observations on the cytology and
electron microscopy of hepatic
cells.
J.Nat.Canc. Inst. 15, Suppl. (1955)
- FRITSCH, E. Experimentelle Untersuchungen zur
Frage der Fettembolie mit spezieller
Berücksichtigung prophylaktischer
und therapeutischer Vorschläge.
Dtsch.Z. f. Chir., 107; 456 (1910)

- FUCHSIG, P. Neue Erkenntnis in Pathogenese
und Therapie der FetteMBOLIE.
Langenbecks Arch.klin.Chir., 316;
243 (1966)
- FUCHSIG, P. FetteMBOLIE- ein Epiphänomen des
traumatischen Schocks,
Dtsch.med.Wschr., 96; 1210 (1971)
- GELIN, L.E., B.HALL-
GREEN, J. KERSTELL,
C.M. RUDENSTAM and
A. SVANBORG The lipid composition of lung,
plasma, red corpuscle column
and bone marrow in pulmonary fat
embolism.
Acta chir.Scand., 133; 107 (1967)
- GOLDSTEIN, N.P., J.H.
EPSTEIN and J.H. ROE Studies of pancreatic function.
IV: Simplified method for deter-
mination of serum lipase using
aqueous tributyrin as substrate.
With 100 normal values by this
method.
J.Lab.Clin.Med., 33; 1047 (1948)
- GRÖNDAHL, N.B. Untersuchungen über FetteMBOLIE
Dtsch.Z.Chir., 111; 55 (1911)
- GROSSMAN, M.I. and
I.H. STRUB Effect of heparin on intravenous-
ly administered fat emulsions in
rats.
Proc.Soc.exp.Biol.Med., 85; 356
(1954)

- HALLGREN, B., J.KERSTELL,
C.M. RUDENSTAM and A.
SVANBORG
Eine Methode zur Isolierung
und chemischen Analyse der
Lungenfettembolie.
Acta chir.Scand., 132;613
(1966)
- HAMILTON, D.J.
A case of fat embolism resul-
ting from rupture of a fatty
liver.
Brit.med.J., 2; 474 (1877)
- HARMAN, J.W. and F.J.
RAGAZ
The pathogenesis of experi-
mental fat embolism
Amer.J.Path., 26; 551 (1950)
- HARTROFT, W.S. and J.H.
RIDOUT
Pathogenesis of cirrhosis
produced by cholin deficiency;
escape of lipid from hepatic
cysts into bilary and vascular
system
Amer.J.Path., 27; 951 (1951)
- HESS, W.
Fettembolie und Lipasen
Helv.chir.Acta, 15; 63 (1948)
- HILL, R.B.
Fatal fat embolism from
steroid-induced fatty liver
Mew Engl.J.Med., 265; 318
(1961)

- HOFFHEINZ, S. Die Luft- und Fettembolie
Neue Dtsch.Chir.Bd. 55, Stuttgart, Enke 1933
- HOLCZABEK, W. Fettembolie
Langenbecks Arch. klin.Chir.,
316; 237 (1966)
- HOLLMANN, M. Heparin, Lipoproteinlipase und
Plasmalipide
Dtsch.Med.J., 19; 270 (1968)
- JOHNSON, S.R., A.RIEGER
and A. SVANBORG Fat embolism. Discussion of case
histories an pathogenesis
Acta chir. Scand., 110; 389
(1955-56)
- JOHNSON, S.R. an L.B.
WADSTRÖM Serum fat in tourniquetshock: An
experimental study with special
references to the activity of
heparin.
Scand.J.clin.Lab.Invest., 8; 323
(1956)
- KENT, S.P. Fat emboli in diabetes mellitus
Amer.J.Path., 30; 634 (1954)
- KENT, S.P. Fat embolism in diabetic patients
without physical trauma
Amer. J. Path., 31; 399 (1955)

- KILLIAN, H. Die traumatische Fettembolie
Dtsch.Z.Chir., 231; 97 (1931)
- KLOOS, K. Fettembolie nach Bagatelltrauma
Hefte Unfallhk., Berlin 78 262
(1964)
- KNÜCHEL, F. Hyperlipidämien: Vorkommen, Bedeutung, Therapie
Med.Welt 32; 1848 (1967)
- KÖSSLING, F.K. und H.-H. STELZIG Korrelationsstatistische Untersuchungen bei nichttraumatischer Lungenfettembolie.
Zbl.allg.Path., 111; 242 (1968)
- KRÖNKE, E. Die Bedeutung der Lipase in der Pathogenese der traumatischen Fettembolie.
Langenbecks Arch.klin.Chir., 283; 466 (1956)
- KRÖNKE, E. Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Fettembolie.
Langenbecks Arch. klin.Chir., 285; 308 (1957)
- LEHMANN, E.P. and R.F. Mc NATTIN Fat embolism, including experimental production without trauma.
Arch.Surg., London 17; 179 (1928)

LEHMANN, E.P. and R.M.

MOORE

Fat embolism, including
experimental production without
trauma.

Arch.Surg., Chicago 14; 621
(1927)

Mac MAHON, H.E. and S.

WEISS

Carbon tetrachlorid poisoning
with macroscopic fat in pulmo-
nary artery

Amer.J. Path., 5; 623 (1929)

MÖRL, F.K. und W.HELLER

Über die Fettembolie

Med.Welt, 22; 1282 (1969)

NATHER, R. und S.SUSANI

Über den Nachweis der Fettembolie
nach schwerem Trauma, insbeson-
dere bei Knochenbrüchen.

Zbl.Chir., 54; 1176 (1927)

NÖLLER, F.

Traumatischer Schock und Fett-
embolie.

Zbl.Chir., 20; 1066 (1965)

OWENS, G., M.NORTHING-

TON and J. HERGER

Liver lipid as a source of
posttraumatic embolic fat.

J.surg.Res., 2; 283 (1962)

OWENS, G. and J.E.SOKAL

Liver lipid as a source of
embolic fat.

J.appl.Physiol., 16; 1100
(1961)

- PELTIER, L. F. and J.R.SCOTT Fat embolism. Changes in the level of the blood lipase following the intravenous injection of neutral fat, fatty acids and other substances into dogs. Surgery, 42; 541 (1957)
- PELZL, H. Klinik und Prophylaxe der Fettermbolie Med.Klin. 64; 1107 (1964)
- RAPPAPORT, H., M. RAUM and J.B.HORRELL Bone marrow embolism Amer.J.Path. 27; 407 (1951)
- ROBINSON, D.S. and P.M. HARRIS Effect of heparin injection on the lipaemia induced in the rabbit by excessive bleeding. Biochem. J., 66; 18 (1955)
- SCHÖLL, H. und G. SCHETTLER Heparinklärfaktor und Lipidstoffwechsel Dtsch.med.Wschr., 82; 1405 1957
- SCHÖLL, H. und G. SCHETTLER Die Lipoproteidlipase und ihre klinische Bedeutung. Erg.inn.Med. Kinderheilk., 16; 245 (1961)

SCHRADE, W., R.BIEGLER und
G. BECKER

Über die Beteiligung der
Lunge am Fettstoffwechsel
Zschr. ges.exp.Med., 126;
125 (1955)

SCHUBERT, G.E. und G.A.
KRÜGER

Morphologische Befunde nach
parenteraler Zufuhr fein-
tropfiger Fettemulsionen.
Z.ges.exp.Med., 135; 505
(1962)

SCHÜTTEMAYER, W.

Klinische Auswertungen der
Lipasebestimmungen zur Diag-
nose der Fettembolie.
Langenbecks Arch.klin.Chir.,
270; 50 (1951)

SCHÜTTEMAYER, W. und A.
FLACH

Neue Untersuchungsmethode zur
Diagnose der Fettembolie.
Chirurg., 12; 289 (1950)

SESSNER, H.H., G.SCHUTTER-
LE, G.RENMELE, V. LEHMANN
und H.G. LASCH

Allgemeine hämorrhagische
Diathese und vasculäre Fibrin-
abscheidung im sekundären
Stadium der experimentellen
Fettembolie
Med.Welt, 1962; 2105

WHITENACK, S.H. and F.X.
HAUSBERGER

Intravasation of fat from the
bone marrow cavity
Amer.J.Path., 65; 335 (1971)

WILCOXON, F. und M. FRIED-
MANN

In: SACHS, L.
Statistische Auswertungsmethoden
Berlin, Springer, 1968

ZAKI, G., F.W. HOFFBAUER
and F. GRANDE

Fatty cirrhosis in the rat:
Effect of dietary fat
Arch.Path., 80; 323 (1965)

ZENKER, F.A.

Beiträge zur normalen und
pathologischen Anatomie der
Lunge
Dresden, 1862

Für die Hilfe und Beratung bei der Durchführung der statistischen Berechnung danken wir Frau Dr. Ehrenberg-Klekebusch vom Institut für medizinische Statistik der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

VII Lebenslauf

Am 27. November 1943 wurde ich, Manfred Schulz, als Sohn des Oberstudienrates Dr. Friedrich Schulz und seiner Ehefrau Henriette, geborene Blackert, in Marburg an der Lahn geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule und von 1954 bis 1963 das Gymnasium in Biedenkopf. Hier erhielt ich 1963 das Zeugnis der Reife.

Im Sommersemester 1963 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Marburg, wo ich auch das Vorphysikum und das Physikum ablegte. Nach dem zweiten klinischen Semester wechselte ich zur Universität Mainz. Im Dezember 1968 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.

Als Medizinalassistent arbeitete ich sieben Monate in der chirurgischen Abteilung des Josef-Hospitals in Bochum unter der Leitung von Prof. Dr. Rosenthal und fünf Monate auf einer internistischen Station der Landesversicherungsanstalt Rheinland-Pfalz in Bad Münster-Ehrenburg.

Nach dem Erhalt der Approbation im Februar 1970 war ich ab März 1970 als wissenschaftlicher Assistent im pathologischen Institut der Universität Mainz unter Professor Dr. H. Bredt tätig.

Am 19. März 1970 ging ich mit der Redakteurin und Psychologiestudentin Brigitte Hofmann die Ehe ein.

Im Januar 1971 wurde ich für 18 Monate zur Bundeswehr eingezogen. Nach kurzer Tätigkeit als

Truppenarzt wurde ich im Juni 1971 in das Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Bundeswehr in Mainz unter Professor Dr. H.G. Fassbender versetzt. Ende Juni 1972 ist meine Wehrdienstzeit beendet.

